

⑩ 日本国特許庁 (JP)  
⑫ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開  
昭57-132900

⑨ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 12 Q 1/26  
# G 01 N 33/50

識別記号

庁内整理番号

6543-4B

6422-2G

⑧ 公開 昭和57年(1982)8月17日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 6 頁)

## ⑬ 生体液用分析装置

⑭ 特 願 昭56-216049  
⑮ 出 願 昭56(1981)12月25日  
優先権主張 ⑯ 1981年1月2日 ⑰ 米国(US)  
⑱ 222176  
⑲ 1981年11月13日 ⑳ 米国(US)  
㉑ 320515  
㉒ 発 明 者 トーマス・エフ・ケリー  
アメリカ合衆国マサチューセツ  
ツ州02021キヤントン・セブン  
・サリー・レイン(番地なし)

㉓ 発 明 者 チン・チアン  
アメリカ合衆国マサチューセツ  
ツ州01720アクトン・エイト・  
フアーンウッド・ロード(番地  
なし)  
㉔ 出 願 人 インストルメンテーション・ラ  
ボラトリー・インコーポレーテ  
ッド  
アメリカ合衆国マサチューセツ  
ツ州02173レキシントン・ハー  
トウエル・アベニュー113  
㉕ 代 理 人 弁理士 湯浅恭三 外2名

## 明 細 書

## 1. [発明の名称]

生体液用分析装置

## 2. [特許請求の範囲]

(1) 生体液および同等物の分析装置であつて、被分析液の目的成分と特異的に反応しうる試薬を担体マトリックス中に含ませた試薬層とその試薬層の片面上の戸口とを含む積層構造体を備えた分析装置において、手操作取扱のための支持構造体を備えてその支持構造体上に上記積層構造体を固着し、また毛細管的寸法の自己充填式計量溝を限定する構造を備え、かつ該計量溝は一部該戸口とまた一部該支持構造体と境界を画して計量溝が戸口を介して試薬と選択的に連絡するようにしたことを特徴とする上記分析装置。

(2) 計量溝の入口端部およびその入口端部から離れて位置する出口とを有する特許請求の範囲第1項に記載の装置。

(3) 支持構造体は透明であつて計量溝中の被分析試料の位置を観察することができることを特徴

とする特許請求の範囲第1または2項に記載の装置。

(4) 計量溝の容積は10マイクロリットルよりも小である特許請求の範囲第1〜3項のいずれかに記載の装置。

(5) 積層構造体は、戸口と反対側の試薬層の面上に試薬観察領域を有する特許請求の範囲第1〜4項のいずれかに記載の装置。

(6) 積層構造体は戸口に対面する試薬層の面に設置した反射手段を有し、該反射表面手段は試薬観察領域において試薬層上に入射する光を測定装置による検出のために該観察領域を通して反射する特許請求の範囲第5項に記載の装置。

(7) 完全血液を分析するための特許請求の範囲第1〜6項のいずれかに記載の装置であつて、戸口は高分子物質膜であり、1ミクロンより小さい寸法の細孔を有することを特徴とする装置。

(8) 試薬は(1)グルコースオキシダーゼ、(2)ペルオキシダーゼおよび(3)過酸化水素とペルオキシダーゼの存在下で酸化して染料を形成しうる化合物

## 特開2005-132905(2)

からなる指示薬組成物。の三者を含む特許請求の範囲第1～7項のいずれかに記載の装置。

(9) 計量溝よりも小さい深さで計量溝の一方または両方の側面に沿って伸長している分配溝を限定する構造を備えて測定領域における完全血液の成分の分配を助長するようになっている特許請求の範囲第1～8項のいずれかに記載の装置。

00 計量溝の入口から突出して被分析液体と接触させるための先端構造を備えた特許請求の範囲第1～9項のいずれかに記載の装置。

## 3. [発明の詳細な説明]

本発明は分析化学に関し、さらに詳しくは、液体、殊に血液のような生体液の分析のための改善された分析装置に関する。

多くの液体分析装置が公知である。生体液の化学分析、そして特に血液の定量分析を行うための自動装置は臨床実験研究所で有用である。そのような装置のいくつかでは、被分析試料を多量の希釈剤および分析試薬と混合し、また他の分析装置は被分析試料を沈着させる試薬キャリアー素子を

用いる。後者のタイプの装置の例は、米国特許第3,552,928号および同第4,042,335号明細書に記載されている。

少量の液体を用いた最少限の取扱い過程を必要とするにすぎない改善された分析装置の需要がある。また完全血液（採取したままの状態の血液）の場合には、分析を重大に妨害する成分が存在することが理由で、分析上の問題が生じうる。

本発明によれば、手操作取扱いのための支持構造；自己充填式計量溝を限定する構造；試薬層およびその試薬層の片面に付けた戸層を含む被膜体構造；を含むユニット式単使用分析装置が提供される。計量溝は、戸層を介して試薬と液体連絡しており、一部は支持構造とまた一部は戸層と境界を接している。試薬層は、支持マトリックス中に含まれた試薬からなり、試薬は被分析流体中の目的成分と特異的に反応しうるものである。この装置は、一滴の液体に計量溝入口を単に咥れるだけの単一の単純操作で、液体の正確な量を自動的に計量し、そしてその量を試薬に飼養して分配する。

そのときに戸層は、液体の一部分を流動通過させて、試薬と接触させて、試薬と反応させる。

完全血液（採取したままの状態の血液）の分析に用いる場合に、分析される血液試料は計量溝の入口端を一滴の血液に触れるだけで得られる。血液は毛細管作用により計量溝中へ引き込まれるのである。かくして10秒以内で一滴の血液から正確な量（10マイクロリットル以下）の試料を便宜かつ迅速に計量できる。戸層は、赤色血細胞を計量溝中に保留し、血漿または血清部分のみを試薬層と接触させ、かくして赤色細胞の影響を最小限化する。試薬層において得られる検出可能な変化は、装置の反対側で感知され、普通は、適当な分光分析器により測定される。特定の態様において、試薬の化学成分と血液中の目的成分との間の特異反応によつて発現する色の強度は、反射光度計で測定されるが、他の態様においては、反射蛍光を用いて検出可能な変化を測定する。

個々の態様において、分析装置の計量溝はその入口端と反対側の溝の端部に排出口を設けて形成

して試料液体が溝に流入するときに空気が溝から脱出するようにし；支持構造は透明な基板として計量溝中の試料液体が観察できるようにし；横溝構造中の戸層は1ミクロンより小さい寸法の細孔をもつ微細孔質膜を含み；反射性表面を戸層と試薬層との間に設けて試薬層に入射する光線を反射させ；試薬は(i)過酸化水素およびペルオキシダーゼの存在下で酸化して染料の形成をもたらしうる化合物からなる指示薬組成物、(ii)グルコースオキシダーゼおよび(iii)ペルオキシダーゼからなる。被膜構造は、試薬層に重なる関係にあり内部に試薬観察領域をもつている保護部材も含んでよい。特定の装置においては、試薬層中における血液の促進された均一分配は、中央の計量溝の両側に沿って伸びている長い補助溝領域によつて達成される。

本発明の分析装置は、臨床ばかりでなく、化学研究や化学反応制御の分野における多様な化学分析を実施できるように適応できる。血液分析の分野においては、例えば本発明装置は日常測定され

る多くの血液成分の定量分析の実施に使用するように適応できる。例えば、本発明装置は、試薬またはその他の相互作用物質の適切な選択によつて、クレアチニン、乳酸、尿酸、グルコース、ならびに他の多くの成分のような血液成分の分析に使用するように容易に適応しうる。従つて、個々の分析に応じて多数の異なる分析装置が本発明によつて調製できることは明かであろう。そのような装置は多様な形態で構成することができ、そして個々の装置は異なるタイプの試験にそれぞれ採用されうる。

本発明によれば、被分析試料の精確な計量および位置決めが可能となり、その試料は側らの中間取扱い過程を経ることなく液体液から直接に得られ、計量槽は典型的には4秒以内に満たされる。本発明の装置は計量領域において試料を均一に分布させて試薬に接触せしめ、そして計量槽中の試料（例えば血液）の位置は支持基体から選択できる。尹膜は試薬を潜在的な妨害成分（例えば被分析血液の細胞成分）から引き離し、そして計

限定し、二つの側壁20（約0.8mmの間隔）および底面22（上面18から下へ約0.4mm離れている）によつて限定されている。表面18の前面部に形成されているのは凹部30でこのものは側壁32および底面34によつて限定されており、凹部が約0.9mmであり約 $\frac{1}{3}$ mmの深さを有している。溝16の延長部として後方へ伸びているのはスロット36で、長さ約1mmである。

両面接着片38によつて凹部30内に位置されているのは、保護膜40であり、このものは第5図に示されるように、尹層42、中間の試薬層44および透明な保護オーバー層46を含んでいる。不透明な遮光片48は、保護のためにオーバーレイされており、凹部30中に保護膜アセンブリ40を固定している。膜厚50（巾約 $\frac{1}{4}$ mm、長さ約 $\frac{1}{2}$ mm）は、計量槽16上の透明保護膜46の上面を露出させている。

保護膜アセンブリ40およびそのいくつかの部分の構成は、目的とする分析の如何に依存して異なる。グルコース分析のための特定の装置におい

### 特開57-132900(3)

量槽は、光学的検定の領域に相対的に血液試料の成分の分布を促進する凹部領域を含んでいてよい。

本発明は、単一の手操作過程で少量の被分析試料が精確に計量され、尹過され、配置されて反応および検定される手操作作用に適切な単純かつ信頼性ある化学分析装置を提供する。

本発明のその他の特徴および利点は、以下の図面を参照しての特定の態様の説明から明かとなる。

第1図に示した分析装置は、厚さ約 $1\frac{1}{4}$ ミリメートル、巾約 $2\frac{1}{2}$ センチメートルおよび長さ約 $2\frac{1}{4}$ センチメートルのアクリル樹脂の透明な基体10を含む。基体10の前壁14におけるサンプリング先端12は三角形であり、前面壁14から約1mm突出している。基体10中に形成されるサンプリング先端12から後方へ伸びているのは計量槽16で（第2、3、4図）、約0.8mmの巾、約0.7mmの深さ（基体10の上面18からの距離）および約1mmの長さを有している。計量槽16は、約5マイクロリットルの容積を

ては、尹層42はミリポア（Millipore）コーポレーション・タイプの尹膜であり、平均細孔寸法0.1ミクロンで約74%の気孔率および約0.1mmの厚さのものであつてよい。試薬層44は、ゼラチンマトリックス中に、グルコースオキシダーゼ、4-アミノアンチピリン、2-(N-エチル-m-トルイジノ)-エタノールおよびペルオキシダーゼを含み、そして厚さ約0.02mmである。そして保護層46は長さ約0.1mmのポリエステル（ポリエチレンテレフタレート）フィルムである。ゼラチン/試薬混合物をフィルム46上に取付として付着して、平滑にしてから、尹層42を試薬層44の上面に置き、その上に尹層42の相対的非透性面を試薬層に面させる。このようにして構成される保護膜アセンブリ40を両面接着片38および不透明遮光片48によつて凹部30中に固定する。

使用において、例えば患者の指先またはかかとをランセットで刺して、一滴の血を得て；保護外包52から分析装置を取り出し；分析装置の先端

12にある計量筒16の入口をその血液の滴に触れる。血液は毛細管作用によつて計量筒16中へ引き込まれ、計量筒は典型的には4秒以内に血液で満たされる。このようにして血液を装入した分析装置は予め定められた時間にわたつて反応させられる。その間に血液は戸層42を通過して試薬層44へ向けて流動するが、戸層は血細胞の流通を妨げる。血液が乾燥するにつれて、血細胞は補助分配溝24へ移動し、そして試薬層における血液の均一な分布を与える傾向がある。試薬層44において、原則として、グルコースがまずグルコースオキシダーゼによつて酸化されて過酸化水素の化学量論的生成をもたらす、このものは次いでペロオキシダーゼの存在下に4-アミノアンチピリンおよび2-(N-エチル-m-トルイジノ)-エタノールと反応することにより紫の色素を生成する。戸層42の上側面は反射性であり、支持層46(保護層)は透明である。従つて発現した色は、反射デンストメーターにより、試薬層44の測定のために観察窓50を通して向けられるデ

1mm)によつて限定された凹部66を有する。サブアセンブリ挿入体60を支持表面70上にはめ込み、第6図に示したように保護オーバーレイシート48'によつて固定する。計量筒16'の入口端から離れた計量筒の端部と連通した排出孔72が凹部状に設けられている。

第6図〜7図に示した分析装置は、第1〜5図に示した装置と同様に使用され、計量筒16'の入口端74が、分析されるべき血液、その他の液体に触れられると、その血液または液体が毛細管作用により筒16'中へ計量され、観察窓50'に沿つて配置され、層44'中の試薬と反応するようになる。

本発明のさらに別の態様の分析装置は第8〜11図に示されている。この分析装置は、保護包体52'中に収納されており、約7.5cmの長さ、約0.9mmの巾および約0.8mmの厚さの透明支持帯状体10'を有している。支持帯状体10'の一端にある測定アセンブリは、計量筒16'と、巾1.9mmおよび高さ0.3mmの矩形の入口孔74'および同寸法

#### 図57-132900(4)

シトメーターの感知ビームで、手操作または自動操作で測定できる。このシステムでは0〜400mg/dlの範囲のグルコース濃度が測定できる。

本発明の分析装置の第2の態様のものは第6〜7図に示されている。この分析装置は支持体10'と共に第7図の如きサブアセンブリ挿入材60を有している。このサブアセンブリ挿入材60は巾約1.6cmの透明アクリルプラスチックの帯状基材62をもつ帯状サブアセンブリから切り出され、第1〜5図の態様と類似の形状の凹部表面22', 28'および34'が成形されている。適当な固定手段で帯状材62の表面上には横層試薬帯状体64が固定される。この横層帯状体64には、透明上層層46'、下側戸層42'および中間の試薬層44'が包まれている。このサブアセンブリ帯状基材62および試薬帯状体64は切断されて、一連の挿入材60となる。それぞれの挿入材は約0.9cmの長さである。

手操作取扱い用支持体10'は両側壁68(約1.6cm間隔)および支持表面70(それぞれ巾約

の排出孔72'(第10図)とを限定する構造を有している。溝16'の両側壁は、厚さ約0.3mmのポリエスチルベース両面接着粘着テープ(例えばミネソタ・マイニング・アンド・マニファクチュアリング社製の「 $\mu$ 193」)からなる溝限定用部材84, 86によつて限定されている。溝16'の形状は他のテープ厚を用いることによつて調整できる。両部材84, 86(第11図)は、間隔を空けた平らな入口および出口溝限定用表面22'を有し、これらは弧状凹部表面88によつて接続されている。部材84, 86は、表面22'が1.9mmの間隔になるように支持体10'上に付着される。またそれらの両面接着帯状部材84, 86上に乗せられそれに固定されているのは、横層試薬アセンブリ40'であり、このアセンブリは、約0.2〜0.4ミクロンの寸法の開口および約0.02mmの厚さを有する親水性合成膜障ノックシユダ管42'(セラニクス・コーポレーション製「Celguard」); 厚さ約0.05mmの二酸化チタン・セラチン反射層(中間層)90; および厚さ0.02mm以下の試薬

層44'を含んでいる。二酸化チタン・セラチン反射層90および試薬・セラチン層44'は戸層42'上にキャストされ、長尺の帯状体64'の形で供給され、その帯状体64'からは個々の試薬アセンブリエレメント40'（長さ約0.9cm）が切り出される。不透明な底層ビニル帯状体48'が後層アセンブリエレメント40'の上を覆い、また直径約0.4cmの円形の観察窓を有し、計量溝16'上の試薬層44'の上面が外から観察できるようになっている。この具体例において、計量溝16'は合計約7.2マイクロリットルの容積である。第11図に示したように、薄膜定用部材84、86および被塗帯状体48'はそれぞれキャリアー帯状体92および94上に接着支持されていて、本発明の装置の製造において使用されるときにそのキャリアーから剥離されてもよい。

第6～11図の両分析装置は第1～5図の分析装置と同様の方法で用いられ、計量溝16', 16'の入口端74, 74'が、分析されるべき血液またはその他の液体に触れられると、その液体は毛細管作

動したものであり、従つて本発明はこれらの具体的態様のみに限定されるものではなく、本発明の精神から離れることなく種々の設計変更ないし改良が可能である。

#### 4. [図面の簡単な説明]

第1図は本発明の分析装置の一例の見取図。

第2図は第1図の装置の支持体の平面図。

第3図は第1図の装置のサンプリング（先端）部の拡大見取図。

第4図は第1図の装置の各構成成分の分解見取図。

第5図は第1図の装置5-5における断面図。

第6図は本発明の分析装置の別の一例の見取図。

第7図は第6図の装置の各構成成分の分解見取図。

第8図は本発明の分析装置のさらに別の一例の見取図。

第9図は第8図の装置の正面図。

第10図は第8図の装置10-10における断面図。

#### 特開昭57-132900(5)

用で吸入計量されて、観察窓50', 50' に沿つて位置され、層44', 44'中の試薬と反応し、例えば反射分光法で測定される。

これらの具体的態様のそれぞれにおける試薬層は、分析の種類に応じて様々な形態であつてよく、一層より多くの中間介在層によつて計量溝から隔離されていてもよく、例えば被分析液体の成分あるいはその成分の反応生成物と、反応してもよい。種々のタイプの分析装置を使用することができ、例えば、反応速度分析および終点分析型のものがある。いずれの層の成分も、分析装置の使用目的に応じて決定採用しよう。

従つて、本発明のユニット式分析装置によつて試料を採取でき、導入された試料は装置の片面から観察でき、反応の結果はその反対側の面から得ることができる。本発明の分析装置は種々の化学分析を実施するのに適応でき、特に臨床化学分野や生体液の試験または分析用として有用であり、試験結果は試料採取後、短時間で得られる。

以上の具体的態様は、本発明の説明のために記

第11図は第8図の装置の各構成成分の分解見取図。

支持帯状体 : 10, 10', 10"

計量溝 : 16, 16', 16"

戸層 : 42, 42', 42"

試薬層 : 44, 44', 44"

観察窓 : 50, 50', 50"

特許出願人 インストルメンテーション・ラボラトリー・インコーポレーテッド

代理人 井理士 湯 淺 恭 三  
(外2名)

特開2005-132900 (6)

